

Frühlingszyklus 2022 – Luzerner Kantonsspital  
17.03.2022

# Indikationen der SGLT-2-Hemmer aus diabetologischer Sicht.

Stefan Fischli  
Endokrinologie / Diabetologie  
Luzerner Kantonsspital  
stefan.fischli@luks.ch

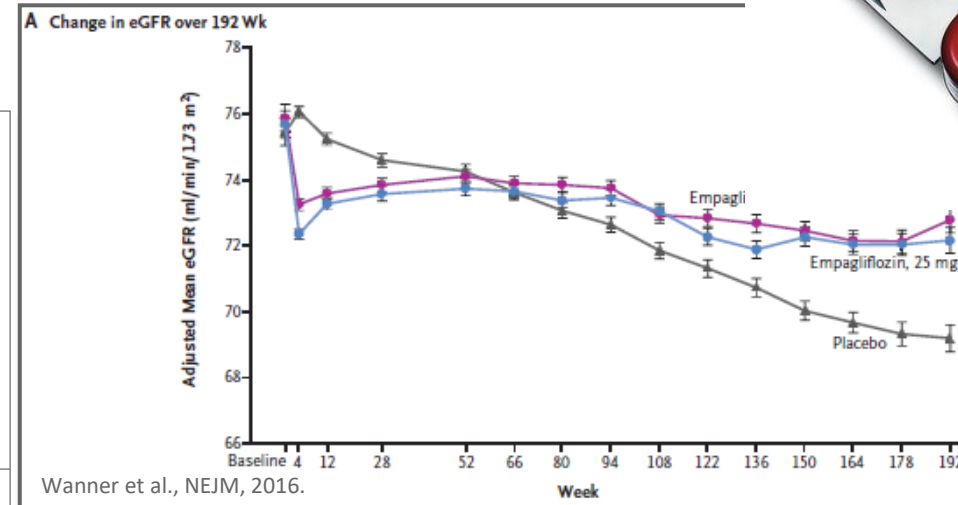
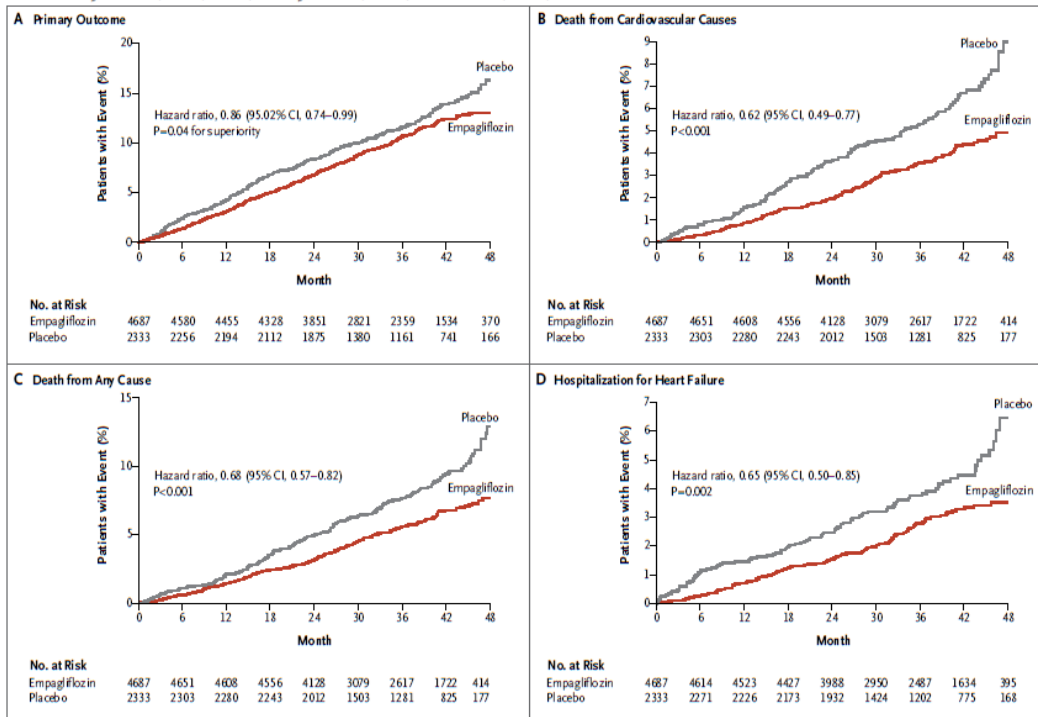
# Vielfältige Effekte einer Behandlung mit SGLT-2-Hemmer – Die Evidenz beginnt 2015

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

## ORIGINAL ARTICLE

### Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,

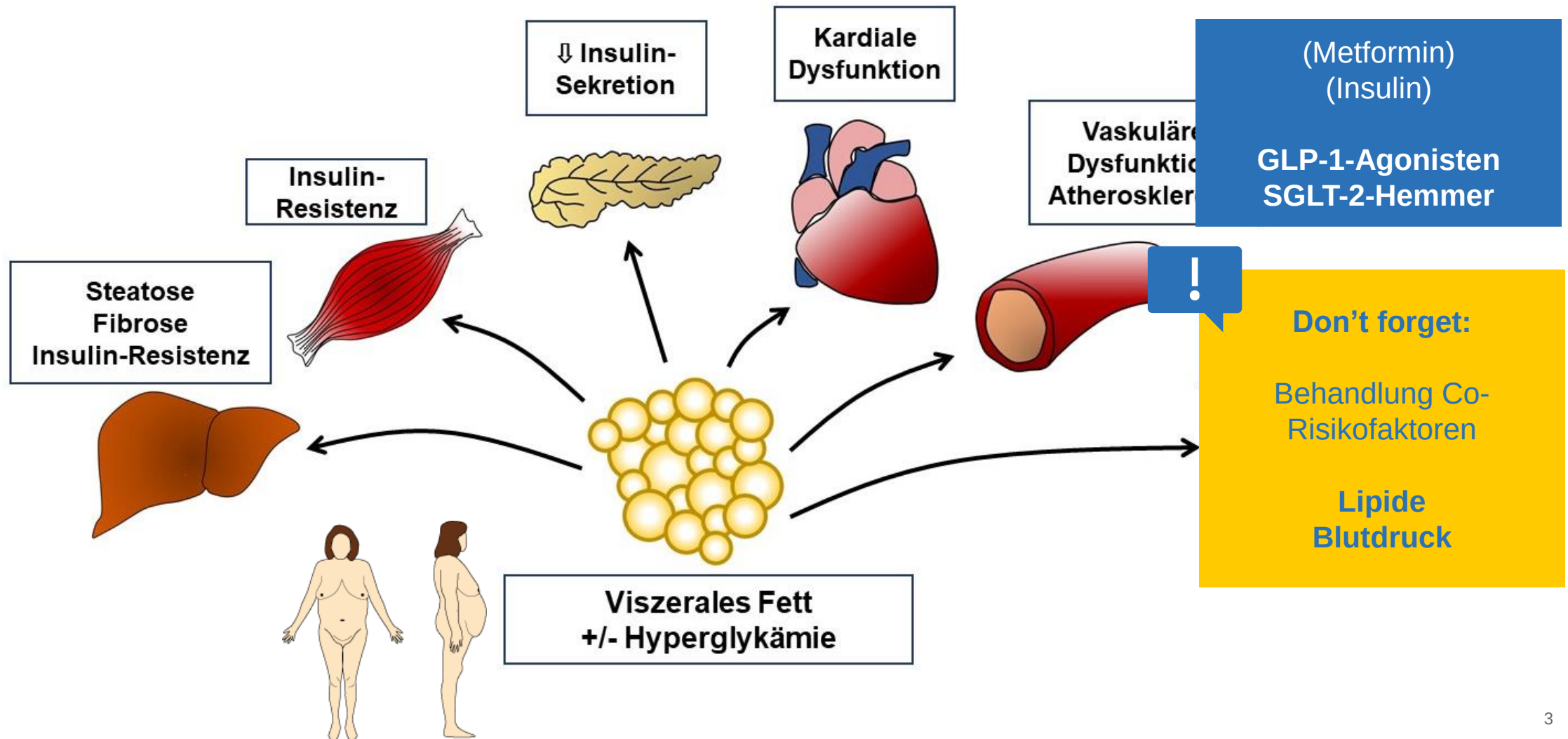


Wanner et al., NEJM, 2016.

1 outcome: CV death, nf stroke, nf MI  
Antihypertensives ~ 95%  
Statins ~ 80%  
ASS ~ 80%  
mean BP ~ 135/76 mmHg  
mean LDL ~ 2.2 mmol/l



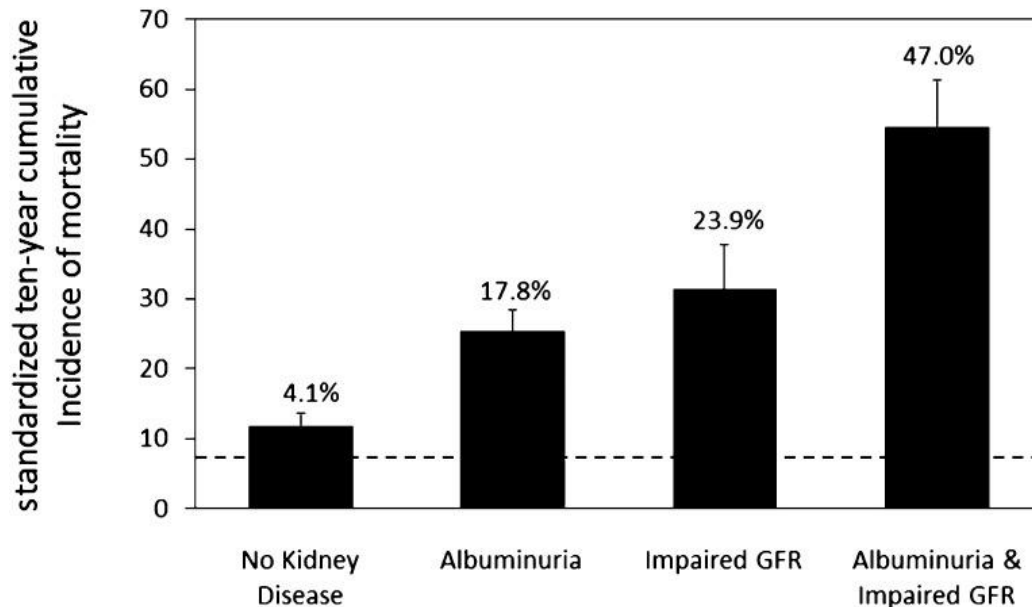
# Adipositas/Viszerales Fett – Die klinischen Folgen sind weitreichend



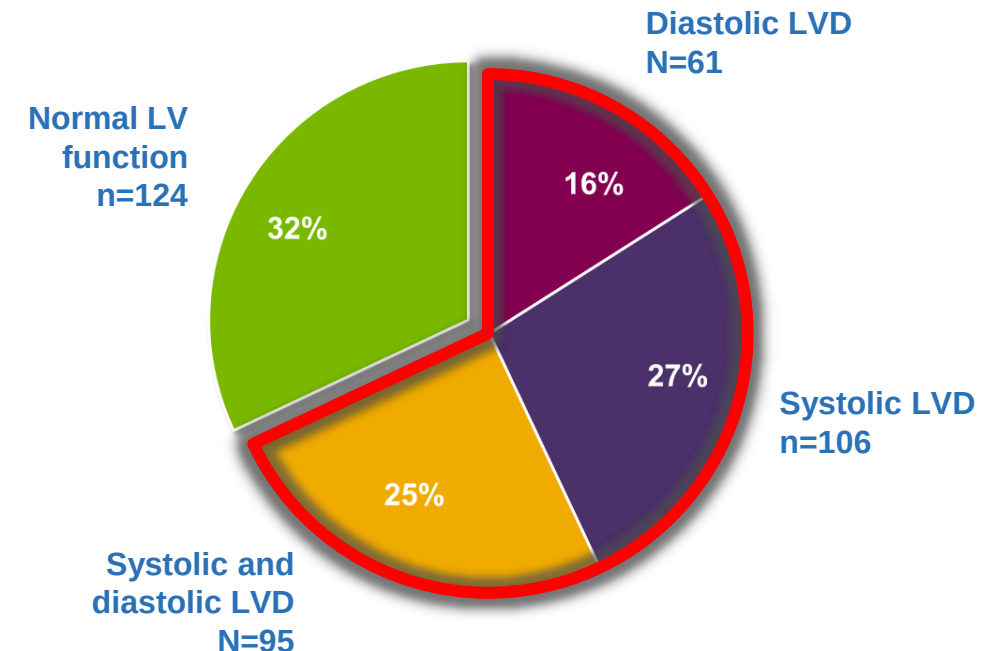
# Diabetes mellitus ist eine Systemerkrankung – Herz und Niere sind sehr häufig betroffen

Eine Nephropathie findet sich in ca. in **30-35%** der Patienten mit D. mellitus Typ 2

**68% der Patienten** mit T2D haben Hinweise auf eine Herzinsuffizienz bereits 5 Jahre nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes



Afkarian, J Am Soc Nephrol, 2013.



LV, left ventricular; LVD, LV dysfunction  
Faden, Diabetes Res Clin Res, 2013. Seferović, Eur Heart J. 2015.

## SGLT-2-Hemmer Schweiz (Stand 2021)

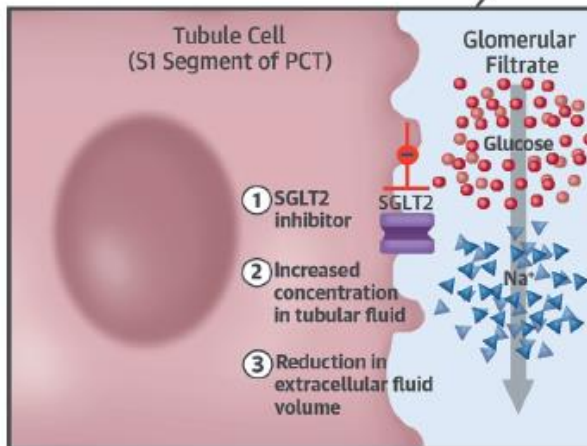
|                                                | Canagliflozin<br>(Invokana®)                                                                             | Dapagliflozin<br>(Forxiga®)                                                                                         | Empagliflozin<br>(Jardiance®)                                                                           | Ertugliflozin<br>(Steglatro®)                                   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Zulassung</b>                               | März 2014                                                                                                | November 2014                                                                                                       | Januar 2015                                                                                             | Januar 2019                                                     |
| <b>Selektivität<br/>(SGLT2:SGLT1)</b>          | 155                                                                                                      | 1242                                                                                                                | 2680                                                                                                    | 2235                                                            |
| <b>Klin. relevante<br/>Interaktionen</b>       | Rifampicin → Cana ↓<br>Digoxin ↑                                                                         | Keine                                                                                                               | Rifampicin →<br>Empagliflozin ↓                                                                         | Rifampicin →<br>Ertugliflozin ↓                                 |
| <b>Nieren-<br/>Insuffizienz</b>                | eGFR 45-59 ml/min →<br>100mg<br>eGFR <30 ml/min → bei<br>Albuminurie weiterführen                        | eGFR <25ml/min →<br>kein Neubeginn                                                                                  | eGFR <45ml/min →<br>nicht empf. (T2DM)<br>eGFR <20ml/min →<br>nicht empf. (H-Insuff)                    | eGFR <45ml/min →<br>stop                                        |
| <b>Dosierung/Tag</b>                           | 1x100mg / 1x300mg<br>(vor Morgenessen)                                                                   | 1x5 → 1x10mg<br>(MZ-, Zeit-<br>unabhängig)                                                                          | 1x10mg, 1x25mg<br>(MZ-, Zeit-<br>unabhängig)                                                            | 1x5mg morgens<br>(MZ-unabhängig)                                |
| <b>Kombipräparat<br/>(Metformin/<br/>DPP4)</b> | ✓ Vokanamet®<br>(+Metformin)                                                                             | ✓ Xigduo®<br>(+Metformin)<br>✓ Qtern®<br>(+Saxagliptin)                                                             | ✓ JardianceMet®<br>(+Metformin)<br>✓ Glyxambi®<br>(+Linagliptin)                                        | ✓ Segluromet®<br>(+Metformin)<br>✓ Steglujan®<br>(+Sitagliptin) |
| <b>Zus.<br/>Indikationen</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxe CV Erkrankungen</li> <li>Diab. Nephropathie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Syst. Herzinsuff.</li> <li>Nephropathie</li> <li>+GLP-1, nicht SL</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxe CV Erkrankungen</li> <li>Syst. Herzinsuff.</li> </ul> |                                                                 |

# SGLT-2-Hemmer beeinflussen zusätzlich das renale und kardiale System

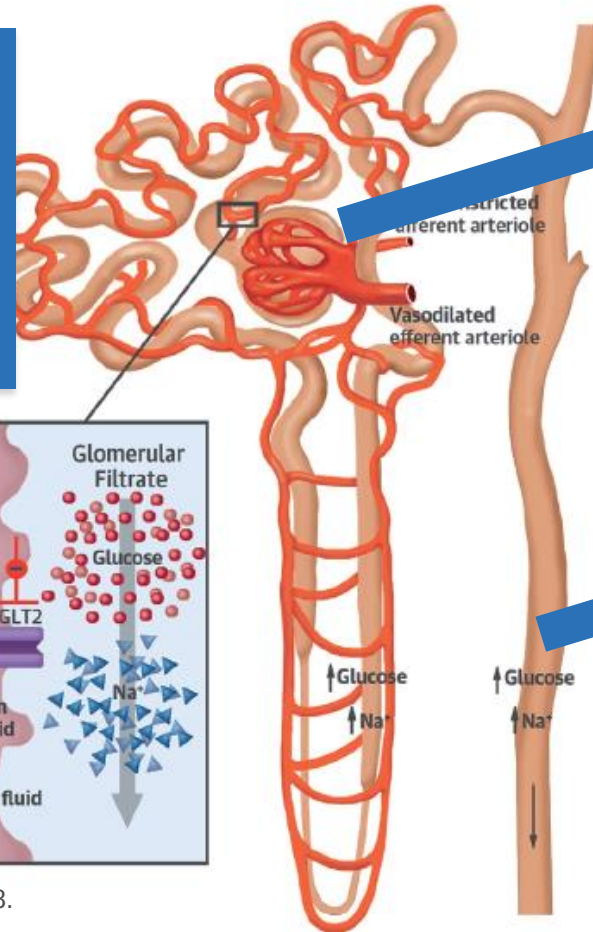
GFR-  
abhängig

HbA1c-Senkung -0.79 % (Mono)  
HbA1c-Senkung -0.61 % (Kombi)  
Gewichtsreduktion -1.74 kg  
BD<sub>syst.</sub>-Senkung -4.45 mm Hg

Vasilakou, Ann Int Med, 2013.

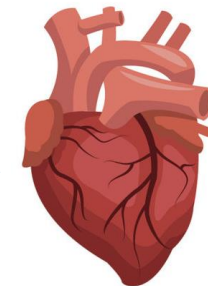


Zelniker, J Am Coll Cardiol, 2018.



## Nephroprotektiver Effekt

- Reduzierter intraglomerulärer Druck



## Kardioprotektiver Effekt

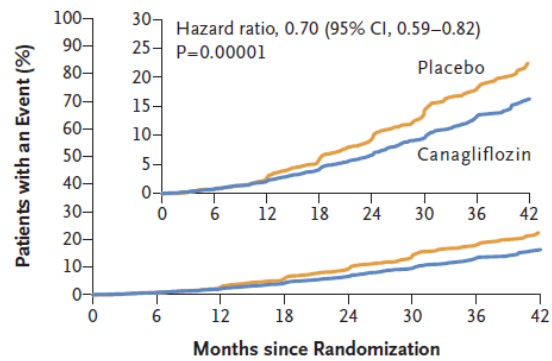
- Preload/afterload ↓
- Hämatokrit ↑
- NHE-Hemmung (?)
- Ketonkörper ↑ (?)
- Glucagon ↑ (?)
- Epicardiales Fett ↓ (?)



# Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE)

ESRD  
Doubling S-Creatinine  
Renal/cardiovasc. death

A Primary Composite Outcome



n=4001  
Diabetes mellitus Typ 2 100%  
Etablierte CV Erkrankung: 50%  
Mediane Beobachtungszeit 2.62 Jahre

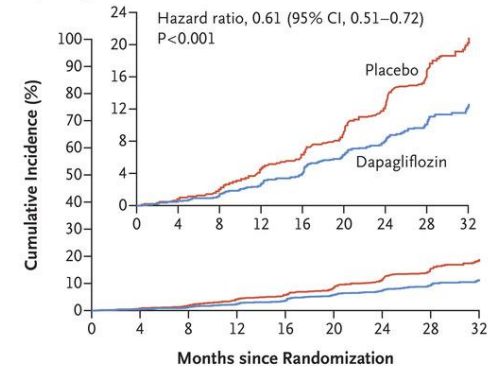
**Geschätzte GFR:** 56.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
**Mediane Albumin:Kreatinin-Ratio:** 927 mg/g  
**ACEI/ARB:** 100%

Perokvic, NEJM, 2019.

# Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

ESRD  
Decline >50% GFR  
Renal/cardiovasc. death

A Primary Composite Outcome



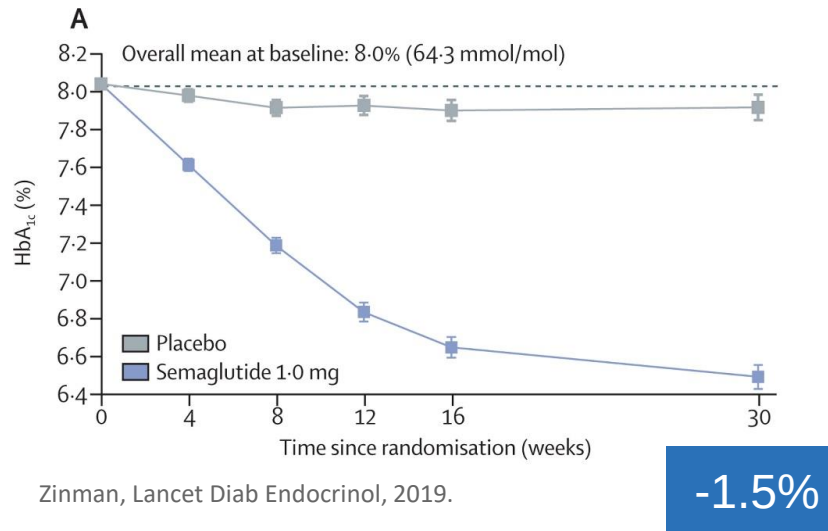
n=4304  
Diabetes mellitus Typ 2 67%  
Etablierte CV Erkrankung: 37%  
Mediane Beobachtungszeit 2.4 Jahre

**Geschätzte GFR:** 43 ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
**Mediane Albumin:Kreatinin-Ratio:** 965 mg/g  
**ACEI/ARB:** 98%

Heersprink, NEJM, 2020.

# Kombinationstherapie SGLT-2-Hemmer / GLP-1-Agonist

## Sustain 9-Studie (n=302, Diabetesdauer 9.7 Jahre)



Dulaglutid (Award-10-Studie)  
Exenatid ER / Dapagliflozin (Duration-8-Studie)

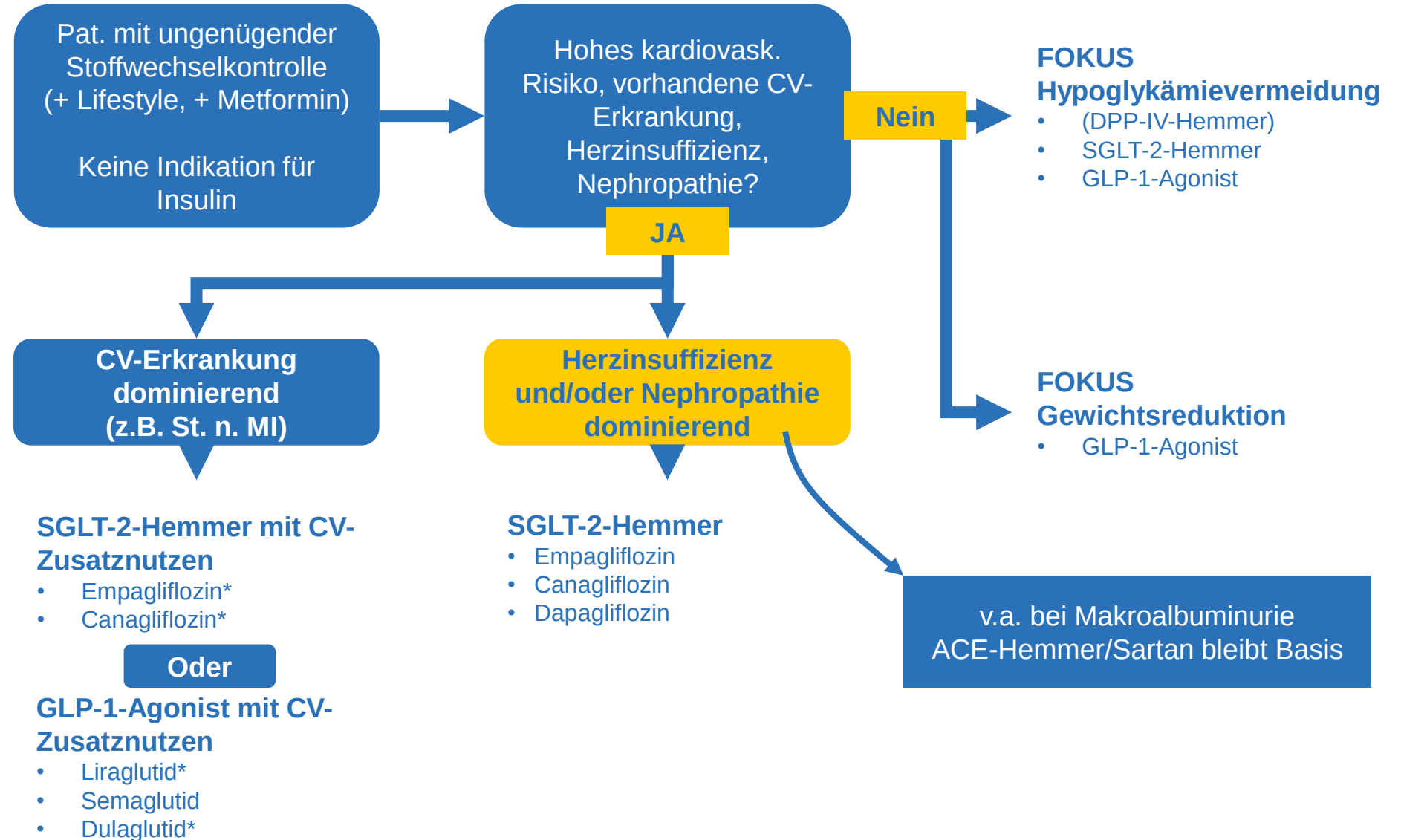
Weiterhin nach wie vor keine kassenpflichtige  
Indikation

## Fallbeispiel 60-jähriger Pat.

- D.mellitus Typ 2 seit 2009, BMI 40 kg/m<sup>2</sup>
- HbA1c 9.2% unter Therapie mit Abasaglar<sup>®</sup>, NovoRapid<sup>®</sup>, Ozempic<sup>®</sup> und Metfin<sup>®</sup>
- mögliche beginnende diabetische Polyneuropathie, keine anderen Hinweise auf diabetologische Sekundärfolgen
- Mässiger Effekt einer Steigerung des Basalinsulins (HbA1c 9.2→8.7%)
- 4 Monate nach Beginn des SGLT-2-Hemmers: HbA1c **7.5%**

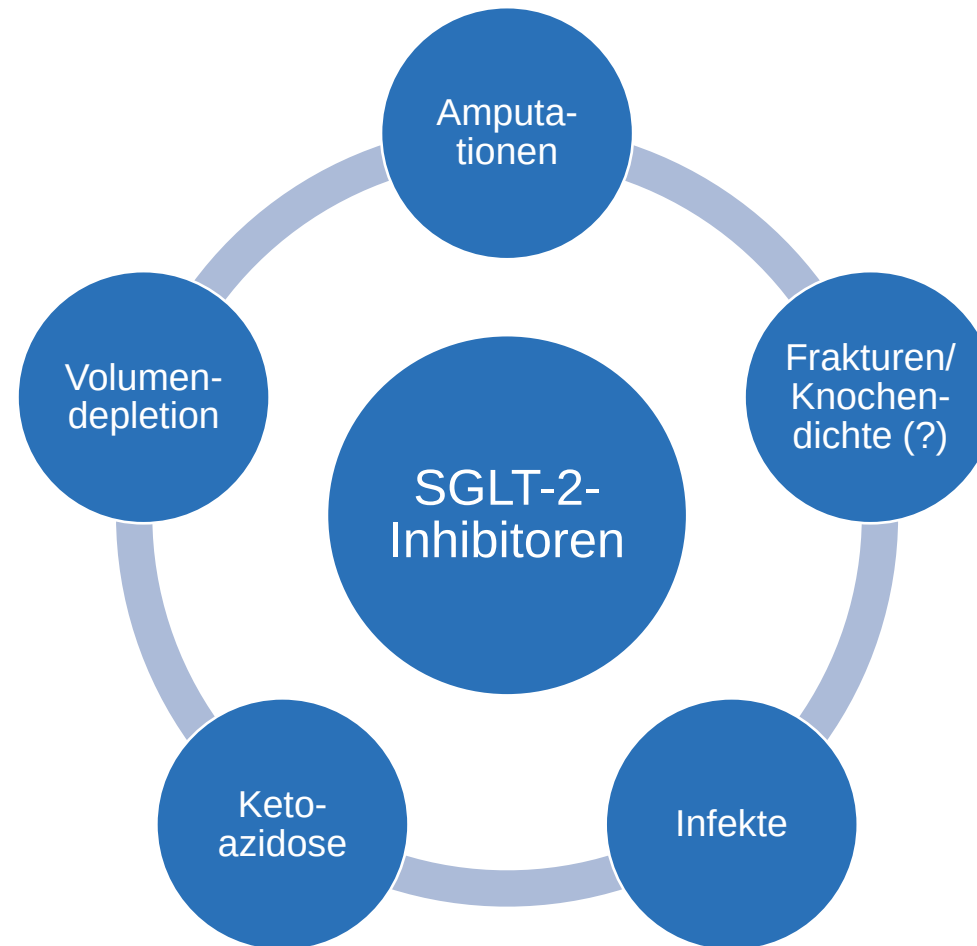


# Wahl des Antidiabetikums

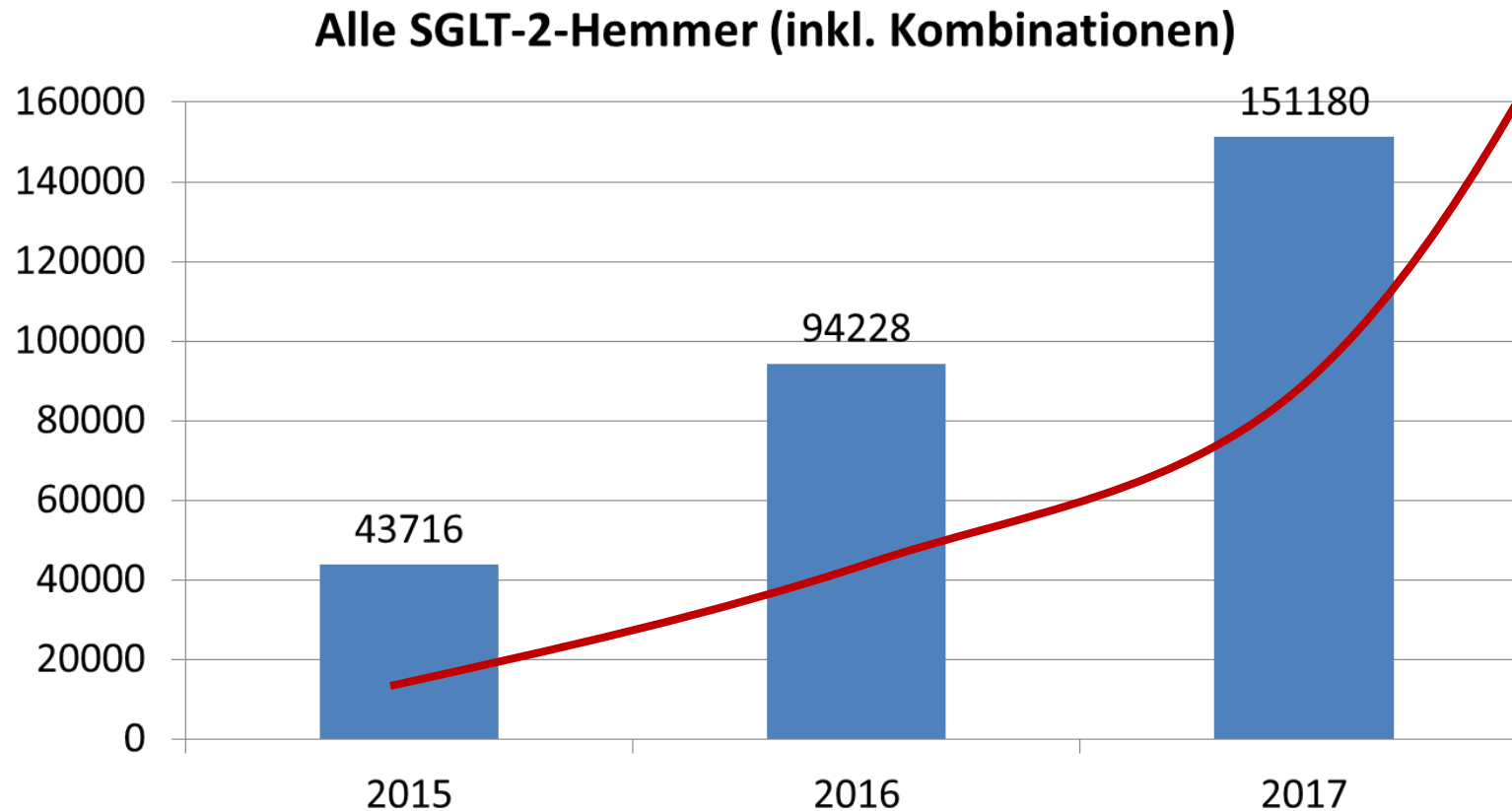


\* zugelassen zur Prävention  
 kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten  
 mit Typ 2 Diabetes mellitus und bereits  
 manifester kardiovaskulärer Erkrankung

## SGLT-2-Inhibitoren – Nebenwirkungen



## Bezüge SGLT-2-Hemmer in der Schweiz 2015-2017 Hochrechnung für gesamte Schweiz



**Seltene Nebenwirkungen  
werden häufiger !**

Quelle: Helsana Arzneimittelreport 2018

# Euglykämie diabetische Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren

75-jähriger Patient

Diabetes mellitus Typ 2 seit mehreren Jahren

**Therapie:** Metformin, SGLT-2-Hemmer, GLP-1-Agonist

|                                              |                                 |         |
|----------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| pH BGA                                       | Letzter Bereich: 7.35 - 7.45    | 6.752 ▼ |
| pCO <sub>2</sub> BGA                         | Letzte Einheiten: kPa           | 3.12    |
| pO <sub>2</sub> BGA                          | Letzte Einheiten: kPa           | 10.9    |
| Basen-Abweichung BGA                         | Letzter Bereich: -2 - 3 mmol/L  |         |
| Bicarbonat aktuell BGA                       | Letzte Einheiten: mmol/L        | 3.30    |
| Bicarbonat standard BGA                      | Letzte Einheiten: mmol/L        |         |
| Sauerstoffsättigung BGA                      | Letzte Einheiten: %             | 82.4    |
| Hämoglobin total (ABL) BGA                   | Letzter Bereich: 135 - 175 g/L  | 153     |
| Hämatokrit POCT                              | Letzte Einheiten: %             | 46.8    |
| Oxyhämoglobin POCT                           | Letzte Einheiten: %             | 80.3    |
| CO-Hämoglobin BGA                            | Letzte Einheiten: %             | 0.8     |
| Methämoglobin BGA                            | Letzte Einheiten: %             | 1.8     |
| p50 POCT                                     | Letzte Einheiten: kPa           |         |
| Anion Gap (K <sup>+</sup> ) <sub>c</sub> BGA | Letzter Bereich: 12 - 20 mmol/L | 45.3 ▲  |

Glucose 9.4mmol/l  
Lactat 18 mmol/l

Ketonkörper im Urin: negativ!

| Analyse                     | Einheit | Referenzber. |      |
|-----------------------------|---------|--------------|------|
| <b>Ketokörper im Plasma</b> |         |              |      |
| Acetessigsäure              | µmol/L  | <150 (1)     | 768  |
| 3-Hydroxybuttersäure        | µmol/L  | <120         | 6577 |
| OHB / AcAc                  |         | <2.3         | 8.56 |

# Euglykämie diabetische Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren – Pathogenese

## Risikofaktoren

- Volumenmangel
- Insulinmangel
- Insulinreduktion
- Ketogene Diäten
- Akute Erkrankungen
- Operationen
- Nicht erkannter Typ-1-Diabetes

Diabetes Care Volume 43, November 2020

e181



## Periprocedural Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Associated With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy During Colonoscopy

Diabetes Care 2020;43:e181–e184 | <https://doi.org/10.2337/dc20-1244>

Emily J. Meyer,<sup>1,2,3</sup> Edward Mignone,<sup>1</sup>  
Anthony Hade,<sup>4</sup>  
Venkatesan Thiruvankatarajan,<sup>5,6</sup>  
Robert V. Bryant,<sup>3,7</sup> and  
David Jesudason<sup>1,2,3</sup>

Taylor, JCEM, 2015.

## SGLT-2-Hemmer – Vorsichtsmassnahmen



### Risikopersonen für Komplikationen identifizieren

- Gehäufte Infekte
- Nicht-erkannter Typ-1-Diabetes
- lange-bestehender Typ-2-Diabetes
- Akute Erkrankungen/OP
- Patienten mit «kritischer» PAVK, St. n. Amputation/Polyneuropathie
- Pat. mit grossem Sturzrisiko



- Auf Volumendepletion/Nierenfunktion achten
- Cave: Schleifendiuretika, ACE-Hemmer, NSAR
- Fusskontrolle
- Information des Pat.
- Stoppen vor OP, bei akuten Erkrankungen

## Sick Day Rules Notfallkarte

Die Einnahme der auf der Rückseite markierten Medikamente ist bei Auftreten von folgenden Symptomen zu pausieren:

Fieber  
mehrfaches Erbrechen oder Durchfall  
Bauchschmerzen  
ausgeprägtes Krankheitsgefühl

Die Einnahme soll auch bei Fasten (>24 Std.) oder bei begonnener, kohlenhydratarmer Diät unterbrochen werden.

☐ SGLT2-Hemmer: \_\_\_\_\_

☐ andere: \_\_\_\_\_

Nehmen Sie diese Medikamente erst wieder ein, wenn Sie sich gesund fühlen und Sie zwei Tage wieder normal gegessen und getrunken haben.

Kontaktieren Sie im Zweifelsfall Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt!

## Take home messages

- Diabetes mellitus Typ 2: **System- / Multi-Organerkrankung**
  - Renale / kardiale Pathologien Prognose-bestimmend
- Behandlung ist immer **multimodal**, alleinige Blutzuckersenkung wirkungslos
  - Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Blutdruck, Lipide
  - Einsatz von antidiabetischen Medikamenten mit Benefit auf kardiales und renales System (GLP-1-Agonisten / SGLT-2-Hemmer)
- **SGLT-2-Hemmer** sind neuere Antidiabetika
  - BZ-/HbA1c-Senkung moderat, abnehmend bei eingeschränkter GFR
  - viele pleiotrope Effekte: Reduktion kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität
  - Neu: Einsatz bei der diabetischen Nephropathie als Zusatz zur RAAS-Blockade
- **Nebenwirkungen** der SGLT-2-Hemmer kennen: Diabetische Ketoazidose
  - Stoppen des Medikamentes in Risikosituationen
  - Sick Day Rules, Notfallkarte



# Besten Dank für die Aufmerksamkeit!



# Diabetes und makrovaskuläres Risiko – Prognosebestimmend aber wenig Einflussnahme durch «alleinige» Blutzuckersenkung

n=698'782 (8.49 Mio. Personenjahre)

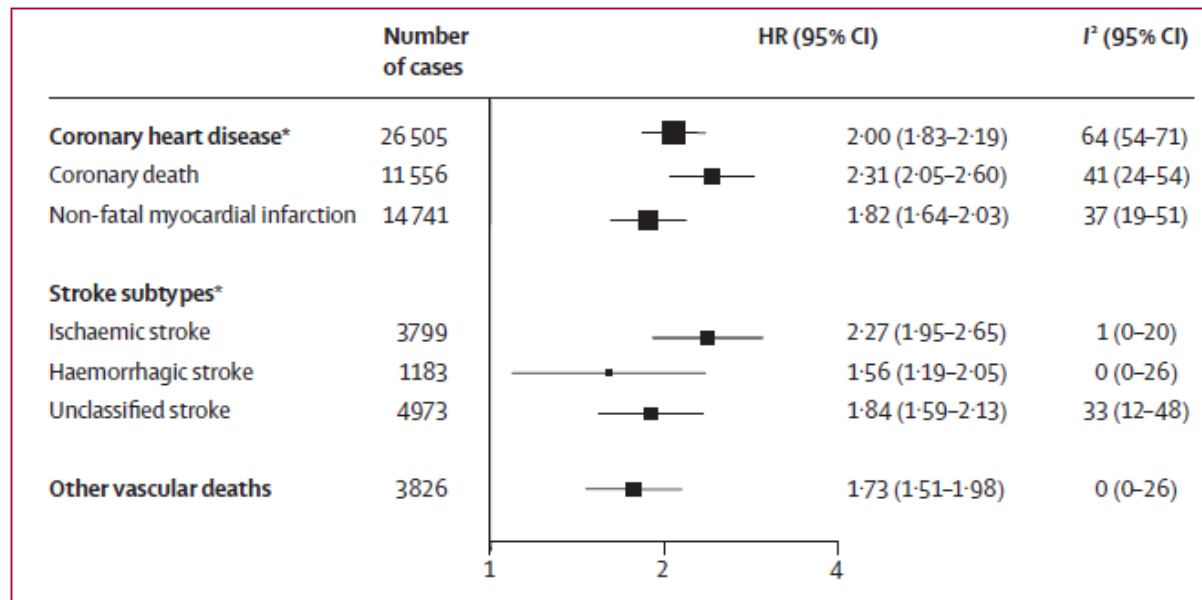
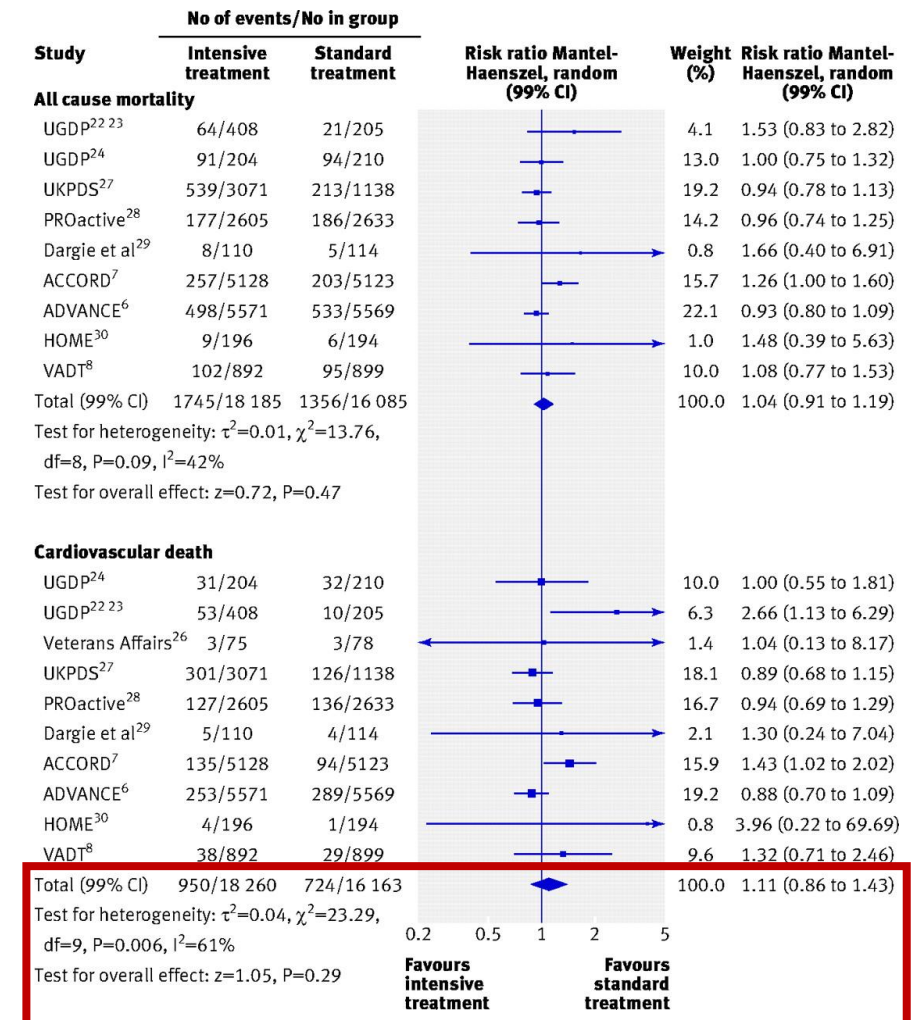
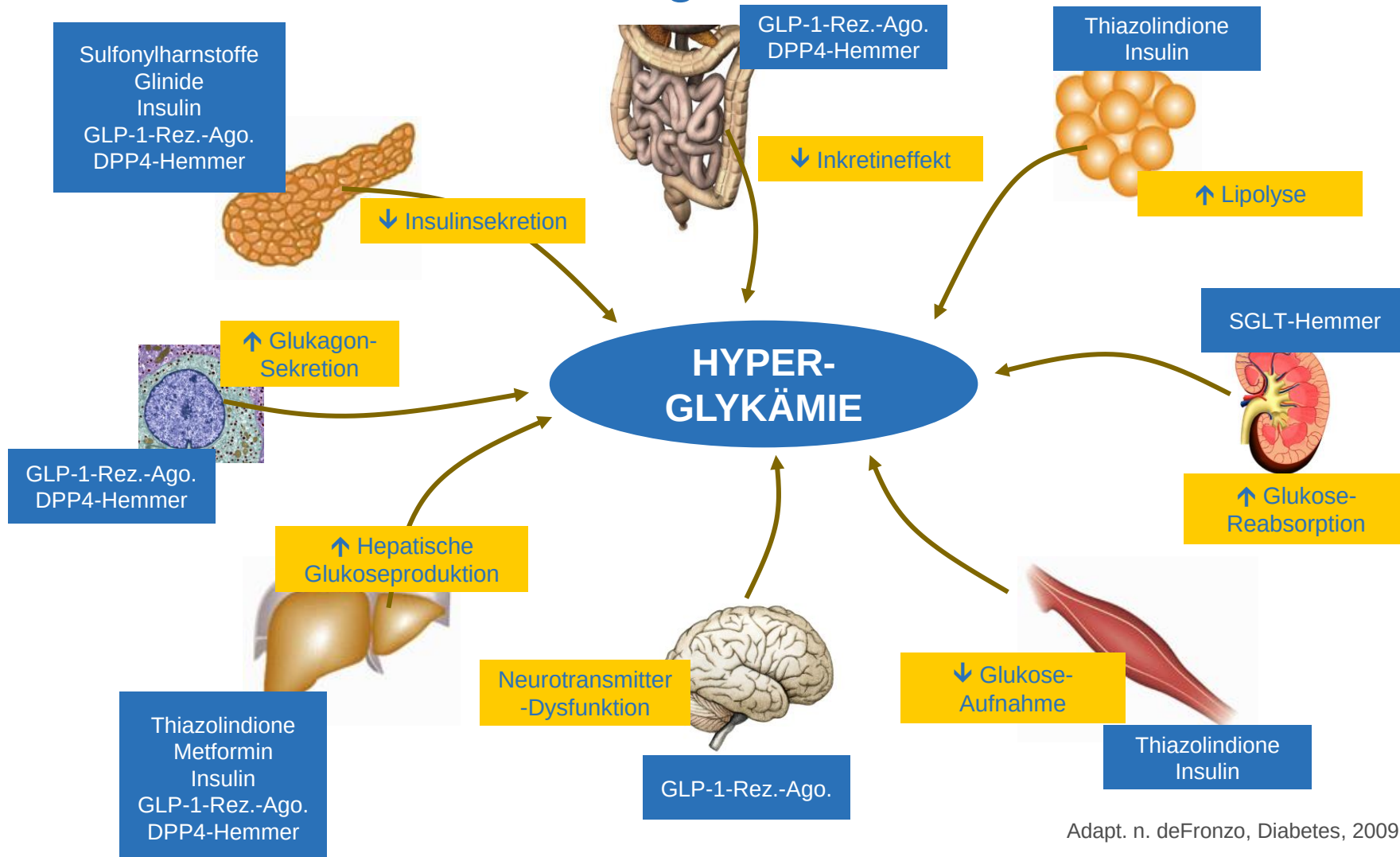


Figure 1: Hazard ratios (HRs) for vascular outcomes in people with versus those without diabetes at baseline



# Behandlung des Typ-2-Diabetes – Von der Blutzuckersenkung zur allumfassenden Behandlung



(Metformin)  
(Insulin)  
**GLP-1-Agonisten**  
**SGLT-2-Hemmer**



**Don't forget:**  
Behandlung Co-  
Risikofaktoren  
**Lipide**  
**Blutdruck**